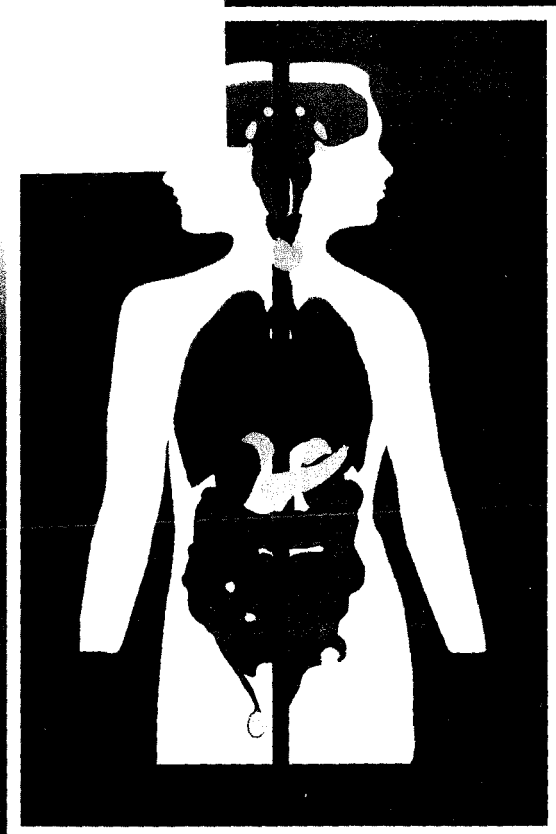




ЭНДОКРИНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2009

Том 55

молочной железе, так как ее экспрессия индуцируется в эпителиальных клетках молочной железы при их раковом перерождении под воздействием, например, химических канцерогенов в экспериментах на животных [13]. На это указывают и те факты, что при наличии ЭР- β у пациентов наблюдается лучшая выживаемость [14], и в целом наличие ЭР- β характеризует более ранние стадии заболевания [9].

Еще одна функция ЭР- β связана, как предполагалось, с его ролью устойчивости к лечению тамоксифеном, так как в исследованиях Т. Норр и соавт. [14] показано, что при развитии резистентности к тамоксифену увеличивается экспрессия ЭР- β . Затем было продемонстрировано, что, наоборот, при низкой экспрессии ЭР- β наблюдается устойчивость к тамоксифену [12]. Однако в более поздних исследованиях [24] *in vitro* показано, что резистентность к тамоксифену связана не с изменением экспрессии ЭР, а скорее с гиперэкспрессией целого ряда рецепторных белков — рецепторов тирозинкиназ, HER-2, EGFR и IGF1R [25].

Кроме того, функциональная роль ЭР- β различна в случае, когда он экспрессирован самостоятельно, и в случае, когда он коэкспрессирован с ЭР- α . Так, в биоптатах РМЖ, содержащих только ЭР- β , находилось и значительно большее количество маркера пролиферации Ki-67, тогда как клетки ЭР- α -содержащих биоптатов были более дифференцированы и не пролиферировали [21].

Предполагается, что главная роль ЭР- β заключается в том, что он действует как естественный антагонист ЭР- α , и путем увеличения его экспрессии можно снизить экспрессию ЭР- α . Согласно предположениям [23], лечение селективными антагонистами ЭР- α и одновременно агонистами ЭР- β может дать интересные результаты.

Таким образом, оценка рецепторного статуса опухоли является одним из важнейших критериев оценки фенотипа опухоли. И в последнее время более пристальное внимание уделяется именно изучению роли ЭР- β и его модифицированных вариантов как прогностического фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 42–46.
2. Кадашев Б. А. Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение. — М., 2007.

3. Федотчева Т. А., Шимановский Н. Л., Лапишина А. М., Бабичев В. Н. // XV Российский конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. — М., 2008. — С. 718.
4. Allegra J. C., Lippman V. E., Thompson E. B. et al. // Eur. J. Cancer. — 1980. — Vol. 16, N 3. — P. 323–331.
5. Asa S. L., Kelly M. L., Grandy D. K., Low M. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 5348–5355.
6. Carolina Cristina, Graceila S. Diaz-Torda, Rodolfa G. Goya et al. // Mol. Cancer. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 1–10.
7. Chaidarum S. S., Swearingen B., Alexander J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3308–3315.
8. Childs G. V., Iruthayanathan M., Akter N., Johnson B. W. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2006. — Vol. 9.247, N 1–2. — P. 60–63.
9. Garas A. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 65, N 5. — P. 638–642.
10. Ginsburg E., Vonderhaar B. K. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007.
11. Gittoes N. J., McCabe C. J., Sheppard M. C., Franclyn J. A. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1. — P. 99–104.
12. Hardin C., Pommier R., Calhoun K. et al. // Wld J. Surg. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 1041–1046.
13. Heaney A. P., Fernando M., Melmed S. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 277–283.
14. Hopp T. A., Weiss H. L., Parra I. S. et al. // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, N 22. — P. 7490–7499.
15. Jensen E. V., Numata M., Blecher P. I. // Biochem. Soc. Symp. — 1971. — Vol. 32. — P. 133–159.
16. Kuiper G. G., Enmarki E., Peltto-Huikko M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 5925–5930.
17. Matthews J., Gutafsson J. A. // Mol. Interv. — 2003. — Vol. 3, N 5. — P. 281–292.
18. Nahleh Z. // Future Oncol. — 2008. — Vol. 4, N 1. — P. 15–21.
19. Orrego J. J., Bair J. // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 174–178.
20. Roger P., Sahla M. E., Makela S. et al. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61, N 6. — P. 2537–2541.
21. Rugo H. S. // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19, N 1. — P. 16–27.
22. Saji S., Hirose M., Toi M. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 21–26.
23. Scott D. J., Parkes A. T., Ponchel F. et al. // Int. J. Oncol. — 2007. — Vol. 31, N 3. — P. 557–565.
24. Sengupta S., Jordan V. C. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 630. — P. 206–219.
25. Xu R. K., Wu X. M., Di A. K. // Biol. Signals Recept. — 2000. — Vol. 9, N 1. — P. 1–20.

Поступила 19.12.08

© А. Н. ШАНДИН, В. А. ПЕТЕРКОВА, 2009

УДК 616-053.6:572.512.11-02-07-08

А. Н. Шандин, В. А. Петеркова

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), Москва

Идиопатическая низкорослость — низкорослость, при которой исключены все возможные причины. Проблема диагностики и лечения идиопатической низкорослости является предметом постоянных споров и дискуссий. В последнее время с расширением показаний к терапии гормоном роста при состояниях, не сопровождающихся СТГ-дефицитом, остро встал вопрос и о его применении при идиопатической низкорослости. К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован Международный консенсус по диагностике и тактике ведения пациентов с идиопатической низкорослостью, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов. Основные положения данного документа легли в основу данной статьи.

Ключевые слова: рост, идиопатическая низкорослость, терапия гормоном роста, конституциональная задержка роста, семейная низкорослость.

A. N. Shandin, V. A. Peterkova

CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF IDIOPATHIC SHORT STATURE

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Idiopathic short stature is the low stature in which all possible causes are excluded. The diagnosis and treatment of idiopathic short stature are the subject of constant controversy and discussion. With the expansion of indications for growth hormone therapy for conditions unaccompanied by growth hormone deficiency, there has been recently a challenge as to its use in idiopathic short stature. To date, there has been much worldwide evidence for the efficiency and safety of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature. In 2008, the International consensus on the diagnosis and management of idiopathic short stature, prepared through the joint collaboration of three research societies: the Growth Hormone Society, the Lawson Wilkins Society of Pediatric Endocrinology (USA), and the European Society of Pediatric Endocrinology. The main points of this document have formed the basis for this paper.

Key words: height, idiopathic short stature, growth hormone therapy, constitutional growth retardation, family short stature.

Рост является одним из главных показателей здоровья и благополучия ребенка. Жалобы на низкий рост — одна из частых причин обращаемости к детскому эндокринологу.

Ребенок считается низкорослым, если его рост более чем на 2 SDS ниже среднего роста детей его возраста и пола в популяции. Причинами этого могут быть хронические системные заболевания, эндокринопатии, недостаточность питания, хромосомные нарушения и др. (табл. 1).

В то же время, несмотря на расширяющиеся диагностические возможности, в 60–80% случаев причину отставания определить так и не удается, и такую низкорослость называют идиопатической [7].

Таким образом, идиопатическая низкорослость представляет собой гетерогенную группу состояний, включающих в себя как нераспознанную патологию, так и варианты нормального развития (конституциональная задержка роста). Понятно, что они имеют разный ростовой прогноз. С учетом этого усилия врача должны быть направлены на поиск возможных причин и выбор оптимальной тактики ведения таких детей.

Проблема диагностики и лечения идиопатической низкорослости является предметом постоянных споров и дискуссий. В последнее время с расширением показаний к терапии гормоном роста (ГР) при состояниях, не сопровождающихся дефицитом соматотропного гормона (СТГ), остро встал вопрос о его применении при идиопатической низкорослости. К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения ГР детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован Международный консенсус по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов [4]. Основные положения данного документа были одобрены другими международными обществами детских эндокринологов (Латиноамериканским, Японским, Канадским, Азиатским и Австралийским).

Классификация

Важным моментом для постановки диагноза и выбора тактики ведения больных является терминология и классификация.

Ниже представлены старая и новая классификации идиопатической низкорослости.

Классификации идиопатической низкорослости

Классификация KIGS (1996):

- а) семейная низкорослость;
- б) конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП);

- с семейной историей КЗРП;
- без семейной истории КЗРП;
- в) сочетание семейной низкорослости и КЗРП.

Классификация ESPE (2007):

- а) семейная низкорослость:
 - с задержкой пубертата;
 - без задержки пубертата;
- б) несемейная низкорослость:
 - с задержкой пубертата (КЗРП);
 - без задержки пубертата.

Ранее использовавшаяся классификация идиопатической низкорослости, широко распространенная в России, в мире к настоящему времени практически не применяется. Это связано с несколькими объективными моментами. Диагноз КЗРП можно поставить не ранее возраста 13–14 лет. До этого момента точно сказать, является ли низкий рост ребенка вариантом нормы (конституциональная задержка роста) или патологией (несемейная форма низкорослости), невозможно. Применение в качестве критерия конституциональной задержки роста степени задержки костного возраста неоправданно, так как отставание костного возраста не всегда эквивалентно отставанию в сроках пубертата [11]. Некоторые дети с задержкой костного созревания вступают в пубертат вовремя и наоборот [12].

Семейная низкорослость в широком понимании представляет собой все формы низкорослости с отягощенным семейным анамнезом, т. е. она включает в себя и семейные формы СТГ-дефицита, и синдромальную (синдром Нунан), и костную патологию. В узком понимании под семейной низкорослостью понимают собственно идиопатическую низкорослость с отягощенным семейным анамнезом.

Использование в качестве критерия семейной низкорослости соответствия костного возраста хронологическому неправильно, так как не отражает действительности. При семейной низкорослости костный возраст очень часто отстает от паспортного. Соответствие костного и хронологического возраста более характерно для семейных случаев костных дисплазий.

Таким образом, старая классификация охватывает фактически лишь детей с предполагаемой семейной костной патологией и подростков с КЗРП. В то же время большая группа детей с нормальным выбросом СТГ на стимуляции оказывается неохваченной. Некоторые авторы вообще предлагают не подразделять идиопатическую низкорослость на подгруппы, ссылаясь на отсутствие четких критериев, позволяющих ясно дифференцировать эти два состояния [24]. Однако большинство эндок-

Сведения об авторах

Для контактов:

Шандин Алексей Николаевич, аспирант.

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Телефон/факс: 8-499-124-02-66

Alex_shandin@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, доктор мед. наук, профессор.

Причины отставания в росте

Причина	Диагноз
Внутриутробная задержка роста	Задержка внутриутробного развития
Синдромальная патология	Синдромы Шерешевского—Тернера, Нунан, Сильвера—Рассела, Секкеля и др.
Костная патология	Костные дисплазии
Хронические системные заболевания и пороки развития:	
сердца и сосудов	Врожденные пороки
органов дыхания	Бронхиальная астма, муковисцидоз
почек	Хроническая почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет
печени	Любая патология органа
желудочно-кишечного тракта	Болезнь Крона, целиакия, мальабсорбция
крови	Анемии
Болезни накопления	Гликогенозы, мукополисахаридозы, липидозы
Психоэмоциональные и стрессорные факторы	Депривационная, стрессорная задержка роста
Недостаточность питания, голодание	Нервная анорексия, задержка роста на фоне недостаточного питания
Ятрогенная	Задержка роста на фоне облучения, приема лекарственных препаратов
Эндокринопатии	СТГ-дефицит, гипотиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм, сахарный диабет

ринологов, и это отражено в Международном консенсусе 2008 г., все же высказываются о необходимости классификации идиопатической низкорослости на подгруппы.

По современной классификации, принятой ESPE в 2007 г. и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 г., выделяют две формы идиопатической низкорослости — семейную и несемейную [23]. В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Tanner:

$$\frac{\text{Рост отца} + \text{рост матери} \pm 13 \text{ см.}}{2}$$

Границы целевого роста ± 10 см. При семейной форме идиопатической низкорослости ребенок низкорослый по сравнению с общей популяцией, но в то же время его рост остается в пределах целевого роста для семьи (SDS роста ребенка в пределах SDS целевого роста $\pm 1,5$ SD). При несемейной форме ребенок низкорослый как для общей популяции, так и для своей семьи (рис. 1). Кроме того, семейную низкорослость можно диагностировать даже при соответствии роста ребенка целевому росту в случаях наличия других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Это связано с тем, что генетический дефект может передаваться рецессивно или доминантно-негативно.

Низкорослыми в данном случае считаются родственники с ростом менее $-1,5$ SDS, т. е. мужчины ниже 165 см, женщины ниже 154 см.

У детей старше 13–14 лет обе формы подразделяют на низкорослость с задержкой пубертата и без нее. Задержка пубертата ставится у девочек в 13 лет при отсутствии увеличения молочных желез, у мальчиков в 14 лет — при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют КЗРП.

Диагностика

Идиопатическая низкорослость (ИН) — диагноз исключения. Его ставят, когда все возможные диагнозы были исключены. Понятно, что все зависит от диагностических возможностей врача (возможность проведения СТГ-стимуляционных проб, теста на генерацию инсулиноподобного фактора роста (ИФР), молекулярно-генетического анализа). Так или иначе, после установления какого-либо конкретного диагноза диагноз "идиопатическая низкорослость" более не применяют.

Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости представлен на рис. 2.

Анамнез. Оценка любого ребенка с низким ростом всегда должна начинаться с тщательного сбора анамнеза (анамнез жизни, семейный анамнез, анамнез заболевания) и расширенного физического осмотра (с оценкой фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса).

Правильно собранный анамнез еще до проведения лабораторно-инструментальных исследований позволяет исключить внутриутробную задержку роста, хронические системные заболевания и пороки развития органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, которые могут быть причинами низкорослости.

Семейный анамнез необходим для классификации. Обязательно строят родословное древо, указывают национальность, наличие близкородственного брака. Рост родителей (желательно не со слов, а измеренный врачом лично) необходим для вычисления целевого роста. Кроме того, оценивают их пропорциональность (для исключения костных дисплазий), а также ищут похожий фенотип (например, характерные черты лица при синдроме Нунан). Для этого может потребоваться изучение семейных фотографий.

Помимо этого, выясняется время начала пубертата и динамика роста у родителей и родственников (менархе у женщин, появление оволосения, ростовой скачок, пролонгированный рост у мужчин). Часто при конституциональной задержке роста у родителей (как правило, у мужчин) наблюдается аналогичный вариант развития: низкий рост с 2 лет чуть ниже 3-й перцентили на протяжении всего детства, позднее (с задержкой на 2–4 года) начало пубертата и поздний ростовой скачок с достижением нормального конечного роста.

Антропометрия. Важным моментом в процессе диагностики является сравнение роста ребенка с возрастными нормами, с вычислением антропометрических параметров (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) и обязательным построением кривых роста. Применение перцентильных кривых необходимо при диагностике, но особенно важно в процессе наблюдения (для выбора тактики ведения) и лечения (для оценки эффективности терапии) таких детей. Некоторые типы кривых очень характерны для определенных заболеваний и иногда позволяют поставить диагноз (КЗРП, краниофарингиома, недостаточность питания, гиперкортицизм). В современной практике все основные показатели, применяемые детскими эндокринологами (хронологический воз-

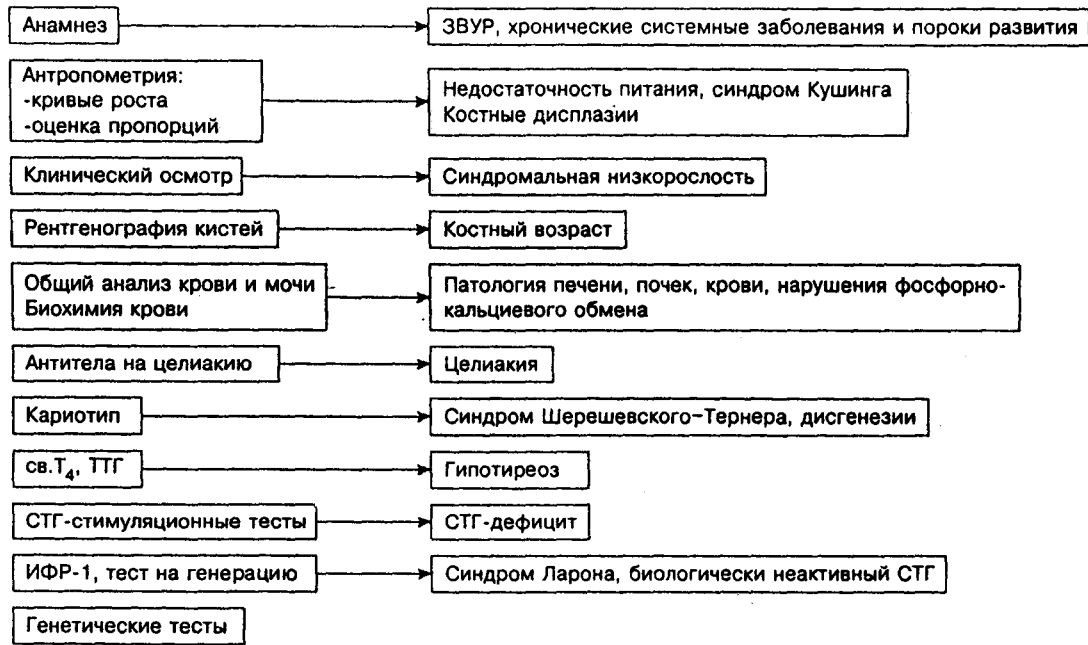


Рис. 2. Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости.

раст, SDS роста, SDS скорости роста и многие другие) рассчитываются с помощью специальных электронных программ (Auxology, Growthanalyser).

Клинический осмотр включает в себя, помимо общетерапевтического осмотра, оценку фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса. При тщательном осмотре ребенка может быть выявлен ряд синдромов и заболеваний, сочетающихся с низкорослостью (синдромы Шерешевского—Тернера, Нунан, Сильвера—Рассела, Секкеля; врожденный гипотиреоз, гиперкортицизм и ряд других).

Измерение роста сидя с оценкой пропорциональности необходимо для исключения костных дисплазий (гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия). При наличии диспропорции необходимы специальные рентгенологические исследования, консультация генетика и специалиста по костной патологии. В некоторых случаях возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза (например, идентификация мутаций гена FGFR3 при гипохондроплазии).

Оценка полового статуса (по Таннеру) позволяет определить отставание в половом развитии. Задержка пубертата при отставании в росте может быть как конституциональной (при КЗРП), так и патологической (при гипогонадизме). При последнем необходимо специфическое обследование (проба с бусерелином, измерение ЛГ, ФСГ и половых стероидов и т. д.).

Помимо этого, важно отметить наличие правильно-го строения гениталий. При неправильном строении гениталий у мальчика возможна дисгенезия гонад и требуется исследование кариотипа. При дисгенезиях, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдается отставание в росте.

При сборе анамнеза и осмотре важно оценить отношение родителей и самого ребенка к проблеме. Оценивается социальная адаптация (черты характера, успеваемость в школе, интересы).

Лабораторная диагностика

Рекомендуемые лабораторные исследования при идиопатической низкорослости представлены в табл. 2. Кроме того, в процессе лечения исследуют уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (для контроля углеводного обмена).

Кариотипирование. Проводится всем девочкам с отставанием в росте, мальчикам с неправильным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

СТГ-стимуляционные тесты. Золотым стандартом для исключения СТГ-дефицита во всем мире является проведение стимуляционных тестов. В настоящее время используется множество разных тестов. Но ни один из них,

Таблица 2

Лабораторные показатели при идиопатической низкорослости

Лабораторные исследования	Диагностика
Общий анализ крови	Анемии, инфекционные болезни
Общий анализ мочи	Патология почек
Железо, ферритин	Анемии, нарушение питания
Кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Креатинин, мочевины	Хроническая почечная недостаточность
АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок	Патология печени
Антитела к глиадину, транслугтаминазе, общий IgA	Целиакия
Св. Т ₄ , ТТГ	Гипотиреоз

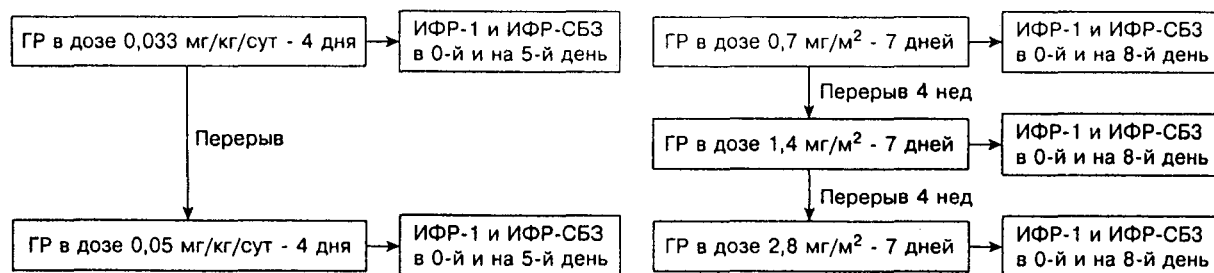


Рис. 3. Различные методики проведения тестов на генерацию ИФР-1.

ни даже их сочетание не являются абсолютно надежным критерием из-за недостаточной специфичности, получения ложноотрицательных результатов и дискондантности разных проб.

Традиционно (согласно Российскому консенсусу 2005 г., а также по Международному и национальным консенсусам разных стран) нормальным выбросом СТГ на стимуляции считается выброс выше 10 нг/мл [2]. Диагноз "тотальный СТГ-дефицит" ставят при пике выброса менее 7 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит — при пике выброса от 7 до 10 нг/мл. После получения пика выброса более 10 нг/мл необходимости в проведении второй пробы нет, диагноз СТГ-дефицита исключен. В то же время при отсутствии множественного дефицита гормонов аденогипофиза, МР-картины "триады" (гипоплазия гипофиза, аплазия ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза) или сочетания выраженного отставания в росте ($SDS < -3$) с низким уровнем ИФР-1, для подтверждения СТГ-дефицита проводят второй тест. При наличии нормального выброса хотя бы на одном из тестов, ставят диагноз "идиопатическая низкорослость". Однако, как показывает практика, даже получение двух отрицательных результатов на тестах не всегда доказывает СТГ-дефицит. Так, при ретестировании детей с изолированным СТГ-дефицитом, проводимом после достижения ими конечного роста, диагноз подтверждается лишь в 30–50% случаев [1, 13]. Особенно высокий процент нормальных результатов ретеста выявляют при парциальном СТГ-дефиците. В то же время сравнение тотального, парциального СТГ-дефицита и идиопатической низкорослости по клиническим и лабораторным параметрам показывает, что парциальный СТГ-дефицит очень похож на идиопатическую низкорослость и совсем не похож на тотальный СТГ-дефицит [17].

Все пробы проводятся в стационаре, натошак, после ночного голодания, по стандартному протоколу, обученным персоналом, в присутствии врача. Необходимое условие для проведения проб — эутиреоидное состояние. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3–4 нед. Помимо этого, некоторые авторы считают, что у детей допубертатного возраста также необходим так называемый "прайминг" (предварительное лечение половыми стероидами) для имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения числа ложноотрицательных результатов [24].

Измерение спонтанной секреции СТГ (ночной 12-часовой или суточный профиль). Прежде предполагалось, что нейросекреторная дисфункция СТГ — одна из главных причин идиопатической низкорослости. Однако последние данные показали, что большая часть детей с идиопатической низкорослостью имеет нормальные показатели спонтанной суточной секреции СТГ [4, 9]. Это, а также высокая стоимость и трудоемкость проведения (применение специальных насосных систем, получающих кровь каждые 20 мин в течение 12–24 ч) не позволяют использовать данный метод в качестве рутинного теста в клинической практике. Хотя у небольшой части

низкорослых детей, возможно, имеется нейросекреторная дисфункция гипофиза или гипоталамуса.

ИФР-1. ИФР-1 является важным параметром в оценке любого ребенка с низкорослостью. Однако его уровень зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек). Хотя ИФР-1 нельзя рассматривать в качестве адекватного скринингового теста, он может использоваться в совокупности с результатами СТГ-стимулирующих проб для повышения специфичности диагностики. Низкий уровень ИФР-1 в сочетании с отсутствием нормального выброса на стимуляционной пробе подтверждает СТГ-дефицит. В то же время ИФР-1 снижен у 25–50% детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста на генерацию. С другой стороны, нормальный уровень ИФР-1 ставит под сомнение, хотя и не исключает СТГ-дефицит. Измерение ИФР-1 необходимо в процессе лечения для оценки комплаентности и чувствительности к ГР, а также для контроля безопасности терапии. Надо отметить, что для правильной интерпретации результатов измерения ИФР-1 у одного ребенка необходимо использовать одни нормативные стандарты, которые часто сильно отличаются в зависимости от методики определения ИФР-1.

Тест на генерацию ИФР-1. Тест на генерацию ИФР-1 проводят только при сниженном (< -2 SDS) уровне ИФР-1, если при этом выброс СТГ на стимуляции выше 10 нг/мл.

При нормальном или повышенном уровне ИФР-1 тест на генерацию не имеет смысла. В идеале его следует проводить всем детям с низким ИФР-1 до начала лечения. Однако он показан также и в процессе лечения при плохом ростовом ответе. Существуют различные методики проведения теста [3, 16, 21]. Измеряют базальный уровень ИФР-1 [иногда с ИФР-СБЗ (связывающий белок 3) и кислотно-лабильной субъединицей (КЛС)] и стимулированный после 4–7 дней инъекций ГР. Обычно проводят один тест в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут. Существуют методики с применением нескольких последовательных тестов с постепенным повышением дозы, направленные на оценку степени чувствительности [16, 21] (рис. 3). Кроме того, некоторые авторы считают более правильными расчет дозы не на массу тела, а на площадь его поверхности [21].

Теоретически тест на генерацию позволяет отличить резистентность к ГР от биологически неактивного СТГ. В первом случае уровень ИФР-1 существенно не изменяется, во втором — повышается значительно. Однако на практике точных критериев интерпретации результатов теста для идиопатической низкорослости не существует. Достоверно тест может определить лишь тяжелые формы нечувствительности к ГР (синдром Ларона). При этом применяют критерии Blum (1992) или Savage (1993) — отсутствие повышения ИФР-1 менее чем на 15 нг/мл (или менее 2 SD) говорит о резистентности. Для интерпретации серии тестов с разными дозами также предложено несколько критериев — J. Blair (2004), M. Walenkamp

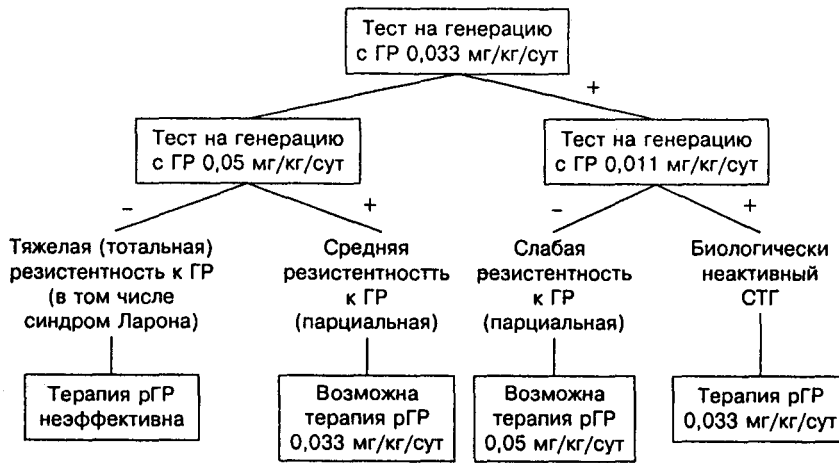


Рис. 4. Тест на генерацию ИФР-1 и его интерпретация.

(2006) [3, 21]. Суммирование различных критериев в модификации авторов представлено на рис. 4. За положительный (+) результат принимают повышение ИФР-1 более чем 15 нг/мл на 5-й день инъекций рекомбинантного ГР.

Но поскольку синдром Ларона и биологически неактивный СТГ встречаются крайне редко, то в подавляющем большинстве случаев адекватно интерпретировать результаты теста очень затруднительно. Кроме того, бывает, что дети с проявлениями резистентности к ГР (отсутствие или слабовыраженное повышение ИФР-1 на генерации) хорошо растут, получая лечение ГР [22]. Или, наоборот, дети с выраженным повышением ИФР-1 в ходе теста на фоне терапии растут плохо. Это не позволяет использовать результаты теста на генерацию, так же как и базальные уровни ИФР-1, для прогнозирования роста и ответа на терапию ГР и в качестве показаний (противопоказаний) к ее назначению [25].

Рентгенография кистей. Определение костного возраста важно как для постановки диагноза, так и для прогноза конечного роста.

При нарушениях на уровне ростовой пластинки кости (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно для СТГ-дефицита, а также для идиопатической низкорослости, характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет).

Кроме того, костный возраст позволяет оценить имеющийся у ребенка ростовой потенциал, т. е. предсказать конечный рост. Наиболее простой, но неточный способ определить конечный рост — нанести костный возраст на ростовую кривую. Перцентиль, на которой он располагается, примерно совпадает с конечным ростом. Более точно рассчитать прогнозируемый конечный рост можно по таблицам и формулам Bayley—Pinneau (по методу Greulich—Pyle) или по TW2 (по методу Tanner—Whitehouse). Однако надо отметить, что данные методики также не всегда позволяют точно предсказать рост.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МРТ головного мозга проводят до СТГ-стимулирующих проб только в случае подозрения на объемный процесс. После подтверждения диагноза СТГ-дефицита по результатам одной стимуляционной пробы всем детям необходимо провести МРТ с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область [1]. При наличии картины "триады" диагноз СТГ-дефицита не требует проведения второго теста. В то же время в некоторых казуистических случаях "триада" может наблюдаться при нормальном выбросе СТГ на стимуляции, а также при

нормальном росте (синдром продленного роста). В этом случае низкий уровень ИФР-1, гипогликемии, а также выпадение функций других тропных гормонов аденогипофиза позволяют поставить диагноз СТГ-дефицита.

Хотя по данным Международного консенсуса 2008 г. МРТ при идиопатической низкорослости не показана, мы все же считаем обязательным ее проведение любому ребенку до начала терапии ГР (для исключения объемных образований).

Генетические тесты. Возможные генетические причины идиопатической низкорослости представлены на рис. 5 [9, 14].

При характерной клинической и лабораторной симптоматике возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза (табл. 3). Однако, в связи с высокой стоимостью и низким процентом идентификации генетических поломок данный метод применим лишь в отдельных случаях. После установления молекулярного дефекта причина низкорослости становится ясна и, следовательно, диагноз "идиопатическая низкорослость" более не применяется.

Лечение идиопатической низкорослости

Этические принципы в тактике ведения идиопатической низкорослости

Решение о тактике ведения ребенка с идиопатической низкорослостью должны принимать совместно детские эндокринологи и родители. Независимо от выбранной тактики оно должно иметь четкие обоснования. Защита интересов ребенка является главной задачей. Необходимо понимать, что более высокий рост необязательно связан с позитивными изменениями жизни. В то же время нельзя недооценивать и негативное влияние низкорослости на развивающуюся психику ребенка.

Главная цель лечения — достижение нормального конечного роста. Но, помимо этого, немаловажной целью также является достижение нормального роста в течение детства.

Врач обязан активно привлекать семью в обсуждение тактики ведения ребенка, а также давать честную и реа-

Таблица 3

Показания к молекулярно-генетическому исследованию

Ген	Показания к проведению исследования
PTPN11, CRAS, SOS1, RAF1	Клиническая симптоматика синдрома Нунан (критерии van der Burg)
GN	Подозрение на биологически неактивный СТГ
GHR	Резистентность к СТГ
STAT5b	Резистентность к СТГ, высокий уровень пролактина, частые простудные заболевания (иммунодефицит)
IGF-1	ЗВУР, низкий или нормальный уровень ИФР-1, нейросенсорная тугоухость
IGFALS	Умеренное отставание в росте, низкие уровни ИФР-1, КЛС и ИФР-СБЗ
IGF-1R	ЗВУР, нормальный или повышенный ИФР-1, микроцефалия
SHOX	Клиническое проявление SHOX-дефицита
FGFR3, NPR2	Наличие диспропорций

листичную оценку ожидаемых результатов лечения, учитывая изменчивость клинического результата.

При принятии решения о назначении терапии родителям должны быть подробно разъяснены все возможные выгоды и риски терапии. Следует избегать как "слепого" оптимизма, так и необоснованного предубеждения против лечения. Необходимо тщательно взвесить все "за" и "против". После этого принимается совместное решение.

В процессе терапии необходимо проводить обязательный контроль с оценкой эффективности и безопасности лечения. При очередном визите диагноз пересматривается и после повторного обсуждения вновь принимается решение о дальнейшей тактике лечения. Доза ГР может остаться прежней или быть изменена, терапия может быть прекращена при плохом ростовом эффекте, при достижении приемлемого роста или нежелании продолжать лечение.

Показания к ростстимулирующей терапии гормоном роста

Четких ростовых критериев для решения вопроса о назначении терапии ГР при ИН не существует.

Среди членов рабочей группы Международного консенсуса 2008 г. единого мнения о росте, ниже которого можно лечить ГР, при ИН достичь не удалось. Предлагаемые цифры варьируют от -2 до -3 SDS. В США и 7 других странах одобрено лечение ГР детей ниже $-2,25$ SDS (1,2 перцентили).

Оптимальный возраст для начала терапии — от 5 лет до раннего пубертата, хотя в клинических испытаниях ГР при ИН применяли и у детей меньшего возраста (с 3—4 лет). В то же время при начавшемся пубертате эффективность терапии значительно снижается, и можно рассмотреть вопрос об альтернативных методах лечения (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона — ГнРГ, ингибиторы ароматазы) и/или их сочетании с терапией ГР.

Сниженный (или нормальный) уровень ИФР-1 не является показанием (или противопоказанием) к терапии ГР при ИН. Кроме того, при принятии решения о начале терапии необходимо учитывать психологический критерий. Врач должен взвесить степень отставания в росте и психологические возможности ребенка. Терапия не рекомендуется ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста. В то же время ребенку, страдающему от своей низкорослости, необходимо терапевтическое или психологическое вмешательство.

Таким образом, психологические выгоды от лечения ГР должны быть доказаны. Хотя надо признать, что точное доказательство психологической ценности терапии невозможно из-за отсутствия точных количественных методов оценки [15, 20].

Доза гормона роста

Предполагается, что у большинства детей с ИН снижена чувствительность к собственному СТГ и ее можно преодолеть добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ). Однако для лучшего эффекта на скорость роста и, особенно, на конечный рост необходимы более высокие дозы. При прекращении терапии собственная секреция СТГ быстро восстанавливается. Лечение ГР практически у всех детей приводит к повышению скорости роста на 1-м году терапии, которая затем постепенно снижается в последующие годы. Обычно средняя скорость роста на 1-м году лечения составляет 8—9 см/год (до лечения 4—5 см/год). Увеличение скорости роста происходит даже на заместительной дозе (0,033 мг/кг/сут), но оно значительно больше на больших дозах.

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости — 0,05 мг/кг/сут. Большие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии. Ответ детей с идиопатической низкорослостью на ГР очень сходен с ответом при синдроме Шерешевского—Тернера или внутриутробной задержке роста.

Прибавка к конечному росту составляет в среднем +7—8 см (на дозе 0,05 мг/кг/сут) и +3—4 см (на дозе 0,033 мг/кг/сут). Однако ответ очень вариабелен. Кроме того, важно достижение не только нормального конечного роста в будущем, но и нормального роста в течение детства.

Критерии эффективности терапии

Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста (Δ SDS роста). Кроме того, оценивается изменение скорости роста (в см/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в см) как критерий не учитывают, так как она зависит от возраста.

Терапию считают эффективной при:

- Δ SDS роста $> 0,3$ — $0,5$ через 1 год терапии;
- увеличении скорости роста более чем на 3 см/год;
- SDS скорости роста больше +1.

Плохой ростовой ответ может быть следствием либо плохой комплаентности, либо нечувствительности к ГР. При хорошей комплаентности нужно еще раз пересмотреть диагноз и проверить другие возможные причины отставания в росте. При подозрении на резистентность к ГР следует провести тест на генерацию ИФР-1 на фоне отмены терапии, если его не проводили до начала лечения. После этого можно либо увеличить дозу, либо прекратить лечение. При хорошем ростовом ответе лечение продолжают, не меняя дозу ГР.

Продолжительность терапии

Существуют две точки зрения на этот счет. Согласно первой, лечение продолжают до достижения роста, близкого к конечному (до закрытия зон роста); скорость роста менее 2 см/год и/или костный возраст старше 16 лет у мальчиков и старше 14 лет у девочек. Согласно другой точке зрения, терапию нужно прекращать уже при достижении "нормального" роста. Обычно это рост выше -2 SDS, но можно использовать и другие значения (10-я перцентиль или даже 50-я перцентиль). Лечение можно прекратить и раньше, если ребенок или его родители удовлетворены достигнутым ростом или не желают продолжать терапию по другим причинам.

Возможные побочные эффекты

По данным многочисленных контролируемых исследований, частота побочных эффектов при терапии ГР детей с идиопатической низкорослостью не выше, чем при терапии ГР других состояний [10]. Однако, учитывая возможный риск возникновения нарушений углеводного обмена и опухолей, необходим тщательный мониторинг.

Параметры, контролируемые на фоне лечения ГР, приведены в табл. 4.

Проблемы лечения идиопатической низкорослости гормоном роста

Главная проблема в терапии идиопатической низкорослости — это ее высокая стоимость. Нет сомнений, что биосинтетический ГР — дорогое удовольствие. Ежегодная цена лечения одного ребенка 10 лет, массой тела 20 кг, составляет в среднем 200—300 тыс. рублей. Общая сумма, затраченная на лечение такого ребенка до достижения им конечного роста, при сроке терапии 5—7 лет

Таблица 4

Мониторинг эффективности и безопасности лечения ГР

Параметр	Частота	Клиническое значение
Динамика роста: — SDS роста, Δ SDS роста — скорость роста (в см и SDS)	1 раз в 6—12 мес	Оценка эффективности терапии
Рост сидя с оценкой пропорциональности	1 раз в 6—12 мес	Профилактика усиления диспропорций
Стадия пубертата (по Таннеру)	1 раз в 6 мес	Контроль за началом и течением пубертата
Клинический мониторинг: — сколиоз — гипертрофия миндалин — некроз эпифиза головки бедренной кости	При каждом визите	Профилактика клинической безопасности
Рентгенография кистей	1 раз в год	Контроль динамики костного возраста
ИФР-1	1 раз в 6—12 мес	Оценка комплаентности, адекватности дозы, эффективности и безопасности терапии
Св. Т ₄ (ТТГ)	1 раз в 3—6 мес	Оценка функции щитовидной железы на фоне лечения ГР
Глюкоза (ИРИ, Нb A _{1c})	1 раз в 6 мес	Контроль за углеводным обменом
Консультация окулиста	1 раз в год	Признаки повышения внутричерепного давления
МРТ головного мозга	При подозрении на объемный процесс	Профилактика опухолей

теоретически составляет около 1—1,5 млн руб. И тогда цена 1 "лишнего" сантиметра роста становится равной 150—200 тыс. руб. Однако надо отметить, что достижение нормального роста часто происходит уже в детстве, и при этом возможно прекращение терапии. Кроме того, не совсем этично измерять здоровье и счастье человека, а особенно ребенка, в денежном эквиваленте.

За последние 20 лет опубликовано немало работ с вопросом: "Нужно ли лечить идиопатическую низкорослость?", прошло несколько дебатов на международных конгрессах. В США в 2003 г. одобрено применение ГР у пациентов с идиопатической низкорослостью при SDS роста ниже -2,25. Однако в Европе в 2007 г. ГР не был одобрен к применению даже при SDS роста ниже -3 (в основном ввиду экономической невыгодности). Международный консенсус 2008 г. по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, как указывалось выше, рекомендует терапию ГР.

Некоторые специалисты на вопрос: "Лечить или не лечить?" просто отвечают "да" или "нет", но большинство детских эндокринологов предлагают подходить к каждому ребенку индивидуально, что, на наш взгляд, наиболее правильно. При этом в центре внимания должны находиться интересы ребенка. С одной стороны, идиопатическая низкорослость не всегда является вариантом нормы (конституциональной задержкой роста), с другой — наличие низкорослых родственников не должно быть поводом для отказа от лечения. Напротив, при семейной низкорослости часто, хотя и не всегда, у родителей присутствуют сильная мотивация и желание добиться большего роста у ребенка, чем их собственный. К тому же отягощенный наследственный анамнез часто непосредственно указывает на патологический характер роста и требует активного вмешательства врача.

Альтернативные методы лечения идиопатической низкорослости

Анаболические стероиды (оксандролон и тестостерон). Оба этих препарата используют при КЗРП с невыраженным отставанием в росте ($> -2,5$ SDS) [5].

Цель лечения — ускорение темпов роста и достижение нормального роста в детстве за счет стимуляции полового созревания. Конечный рост при этом не изменяется.

Тестостерон применяют у мальчиков старше 14 лет, с ростом ниже 3-й перцентили, в препубертате или ранней стадии G2 по Таннеру, с базальным уровнем тестостерона

на менее 3,5 нмоль/л. Используют тестостерона энантат по 50—200 мг внутримышечно каждый месяц.

Оксандролон применяют у детей более младшего возраста (10—14 лет). Принимают оксандролон per os, по 0,1 мг/кг/сут в течение от 3 мес до 4 лет. При КЗРП у девочек возможно применение короткого курса эстрогенов.

Модуляторы пубертата (аналоги ГнРГ и ингибиторы ароматазы). Применяются некоторыми эндокринологами в сочетании с терапией ГР у подростков при раннем пубертате и плохом ростовом прогнозе [6, 8, 18, 19, 26]. Цель лечения — затормозить наступление пубертата и костное созревание, чтобы продлить время роста ребенка. Побочным эффектом данной терапии является снижение минеральной плотности костей. К тому же эффективность этого метода не доказана.

Заключение

Идиопатическая низкорослость — низкорослость, при которой исключены все возможные причины. В зависимости от роста родителей выделяют ее семейную и несемейную формы. Часто идиопатическую низкорослость бывает трудно отличить от синдромальной низкорослости, костных дисплазий, внутриутробной задержки роста и даже эндокринопатий. Это напрямую зависит от диагностических возможностей, которыми располагает врач. Диагностика должна включать тщательно собранный анамнез, подробный клинический осмотр, лабораторные тесты, определение костного возраста, исключение СТГ-дефицита и нечувствительности к ГР, а в некоторых случаях — молекулярно-генетический анализ.

Тактика ведения идиопатической низкорослости должна строиться с учетом психосоциальных последствий низкорослости, принципов этики, цели лечения и возможности применения различных терапевтических альтернатив. Если ГР дается в раннем возрасте в дозе 0,05 мг/кг/сут, можно ожидать прибавки к конечному росту 7 см, но прогноз у конкретного ребенка может быть разным, так же как и эффект на качество жизни. Необходим тщательный мониторинг эффективности и безопасности терапии. При конституциональной задержке роста более оправдано применение анаболических стероидов. При начавшемся пубертате и неудовлетворительном ростовом прогнозе возможно добавление к терапии модуляторов пубертата, хотя данных об эффективности данной методики нет.